

10/506,631

10/506631

PCT/JP2003/002868

PATENT COOPERATION TREATY



Translation

PCT

Rec'd PCT/PTO 03 SEP 2004

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference E0006SW02WO	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP2003/002868	International filing date (day/month/year) 11 March 2003 (11.03.2003)	Priority date (day/month/year) 11 March 2002 (11.03.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 31/675, 9/10, 9/14, 9/16, 9/20, 9/48, 31/525, A61P 1/16, 1/18, 9/00, 9/10, 17/02, 29/00, 37/00, 43/00 // C07D 475/14, C07F 9/6561		
Applicant EISAI CO., LTD.		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>7</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of _____ sheets.</p>	
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input checked="" type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>	

Date of submission of the demand 28 August 2003 (28.08.2003)	Date of completion of this report 29 March 2004 (29.03.2004)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP2003/002868

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the claims:
pages _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP2003/002868

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. 15

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 15
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

See supplemental sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported
by the description that no meaningful opinion could be formed.

☒ no international search report has been established for said claims Nos. 15

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP 03/02868

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III.1

The subject matter of claim 15 relates to a method for the treatment of the human body by therapy. Therefore, this International Preliminary Examining Authority is not required to carry out a preliminary examination on this subject matter under the provisions of PCT Article 34(4)(a)(i) and PCT Rule 67.1(iv).

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International Application No.

PCT/JP 03/02868

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	2-5, 7-8, 12-13	YES
	Claims	1, 6, 9-11, 14	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-14	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-14	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Documents cited in the international search report:

Document 1: WO 97/36594 A (Eisai Co., Ltd.), 09 October 1997

Newly cited documents:

Document 2: M. SUMIDA et al., "TNF- α and Endotoxin Serum Levels in Cancer Patients Undergoing Intraperitoneal Hyperthermic Perfusion," Int. J. Hyperthermia, Vol. 12, No. 5, pages 607-615, 1996, & Database MEDLINE on STN, AN97041617, DN 97041617, PubMed ID 8886888

Document 3: Akihiko HIROTA et al., "II. Gaika-teki Shunshuu to Zenshin Hannou, 4. Meneki Hannou," Nippon Gaika Kagaku-shi, Vol. 97, No. 9, pages 721-725, 1996, & Database MEDLINE on STN, AN97095349, DN 97095349, PubMed ID 8940682

Explanation:

- a) The inventions set forth in claims 1, 6, 9-11 and 14 lack novelty and do not involve an inventive step in the light of document 1 cited in the international search

report.

Document 1 (page 3, lines 2-4 and page 3, lines 19-25) discloses an agent for the prevention or treatment of toxin shock, which contains vitamin B₂ (riboflavin and riboflavin derivatives), and indicates that the administration of vitamin B₂ inhibits the excess production of Tumor Necrosis Factors (TNF) in blood serum that is produced after the administration of a toxin.

That is to say, document 1 indicates that medicinal drugs that contain vitamin B₂ inhibit excess cytokine production; therefore, there does not appear to be any difference between the medicinal drug exhibiting a cytokine inhibiting action that is set forth in claims 1, 6 and 9-11 or the cytokine inhibiting agent that is set forth in claim 14 and the medicinal drug that is disclosed in document 1.

- b) The inventions set forth in claims 2 and 12-13 do not involve an inventive step in the light of document 1.

As presented above, document 1 indicates that medicinal drugs that contain vitamin B₂ inhibit excess cytokine production; therefore, it would be easy for a person skilled in the art to conceive of using a medicinal drug that contains vitamin B₂ as an agent for the prevention or treatment of hypercytokinemia.

- c) The invention set forth in claims 3-5 and 7-8 does not involve an inventive step in the light of document 1 and newly cited documents 2-3.

Document 2 (page 608) indicates that an increase in the concentration of cytokines, specifically TNF- α and IL-1, is known to cause endotoxinemia-related SIRS.

In addition, document 3 indicates that Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) is a condition wherein cytokines (primarily TNF and IL-1) that are

produced locally by monocyte-macrophage system cells activate vascular endothelial cells and neutrophils, thereby causing a systematic inflammatory reaction (refer to the abstract), indicates that the development of SIRS invariably involves the derivation of inflammatory cytokines as a result of infection, tissue damage or stimulation due to conditions such as anoxia (page 722, right column, lines 1-3), and indicates that non-septic SIRS is a condition wherein hypercytokinemia occurs due to a localized infection, which primes the neutrophils, macrophages and vascular endothelial cells in remote organs (page 723, right column, "3. Non-Septic SIRS to Septic SIRS," lines 9-12).

Therefore, it would be easy for a person skilled in the art to use the vitamin B₂-containing medicinal drug disclosed in document 1, which inhibits the excess production of TNF in blood serum that is produced after the administration of a toxin, in an agent for the prevention or treatment of endotoxemia-related SIRS or SIRS that is caused by a derivation of inflammatory cytokines due to a localized infection.

- d. The inventions set forth in claims 1-14 have industrial applicability.

P C T

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)
[PCT36条及びPCT規則70]

REC'D 15 APR 2004

WIPO PCT

出願人又は代理人 の書類記号 E 0 0 0 6 S W 0 2 W O	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知（様式PCT/ I P E A / 4 1 6）を参照すること。	
国際出願番号 P C T / J P 0 3 / 0 2 8 6 8	国際出願日 (日.月.年) 1 1 . 0 3 . 2 0 0 3	優先日 (日.月.年) 1 1 . 0 3 . 2 0 0 2
国際特許分類 (I P C) Int. Cl ⁷ A61K31/675, 9/10, 9/14, 9/16, 9/20, 9/48, 31/525, A61P1/16, 1/18, 9/00, 9/10, 17/02, 29/00, 37/00, 43/00, // C07D475/14, C07F 9/ 6561		
出願人 (氏名又は名称) エーザイ株式会社		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条 (PCT36条) の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で <u>5</u> ページからなる。 <input type="checkbox"/> この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。 (PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照) この附属書類は、全部で _____ ページである。
3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。 I <input checked="" type="checkbox"/> 国際予備審査報告の基礎 II <input type="checkbox"/> 優先権 III <input checked="" type="checkbox"/> 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成 IV <input type="checkbox"/> 発明の単一性の欠如 V <input checked="" type="checkbox"/> PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明 VI <input type="checkbox"/> ある種の引用文献 VII <input type="checkbox"/> 国際出願の不備 VIII <input type="checkbox"/> 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 2 8 . 0 8 . 2 0 0 3	国際予備審査報告を作成した日 2 9 . 0 3 . 2 0 0 4	
名称及びあて先 日本国特許庁 (I P E A / J P) 郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5 東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号	特許庁審査官 (権限のある職員) 榊原 貴子 電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 5 1	4 C 9 4 4 4

I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に
 応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。
 PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- ☐ 明細書 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
 明細書 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 明細書 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 請求の範囲 第 _____ 項、 出願時に提出されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 図面 第 _____ ページ/図、 出願時に提出されたもの
 図面 第 _____ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 図面 第 _____ ページ/図、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出された磁気ディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された磁気ディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☐ 書面による配列表に記載した配列と磁気ディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)

Ⅲ. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成

1. 次に関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

☐ 国際出願全体

☒ 請求の範囲 15

理由：

☒ この国際出願又は請求の範囲 15 は、国際予備審査をすることを要しない次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

請求の範囲 15 は治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT 34 条(4)(a)(i)及びPCT規則67.1(iv)の規定により、この国際予備審査機関が予備審査をすることを要しない対象に係るものである。

☐ 明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲 の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

☐ 全部の請求の範囲又は請求の範囲 が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。

☒ 請求の範囲 15 について、国際調査報告が作成されていない。

2. ヌクレオチド又はアミノ酸の配列表が実施細則の附属書C（塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン）に定める基準を満たしていないので、有効な国際予備審査を行うことができない。

☐ 書面による配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

☐ 磁気ディスクによる配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性(N)

請求の範囲	2-5、7-8、12-13	有
請求の範囲	1、6、9-11、14	無

進歩性(IS)

請求の範囲		有
請求の範囲	1-14	無

産業上の利用可能性(IA)

請求の範囲	1-14	有
請求の範囲		無

2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

<国際調査報告に引用された文献>

文献1. WO 97/36594 A (エーザイ株式会社), 1997.10.09

<新たに引用する文献>

文献2. SUMIDA M. et al,
 TNF- α and endotoxin serum levels in cancer patients undergoing
 intraperitoneal hyperthermic perfusion, INT. J. HYPERTHERMIA,
 vol.12, no.5, pp607-615, 1996
 & Database MEDLINE on STN, AN97041617, DN 97041617,
 PubMed ID 8886888

文献3. 広田昭彦 他,
 II. 外科的侵襲と全身反応 4. 免疫反応,
 日本外科学会誌, vol.97, no.9, pp 721-725, 1996
 & Database MEDLINE on STN, AN97095349, DN 97095349,
 PubMed ID 8940682

<説明>

a. 請求の範囲1、6、9-11、14に記載された発明は、国際調査報告に引用された文献1により新規性及び進歩性を有さない。

文献1(第3頁第2-4行、第3頁第19-25行)には、ビタミンB₂(リボフラビン及びリボフラビン誘導体)を含有するトキシシンショック予防治療剤、及び、ビタミンB₂の投与によりトキシシン投与後に産生される血清中の過剰な腫瘍壊死因子(TNF)産生が抑制されることが記載されている。

すなわち、文献1にはビタミンB₂を含有する医薬が過剰なサイトカイン産生を抑制することが記載されていると認められるから、請求の範囲1、6、9-11に記載されたサイトカイン抑制作用を有する医薬あるいは請求の範囲14に記載されたサイトカイン抑制剤と、文献1記載の医薬との間に、相違する点は認められない。

b. 請求の範囲2、12-13に記載された発明は、文献1により進歩性を有さない。

前述の通り、文献1にはビタミンB₂を含有する医薬が過剰なサイトカイン産生を抑制することが記載されていると認められるから、ビタミンB₂を含有する医薬を高サイトカイン血症の予防又は治療剤に用いることは、当業者にとって容易である。

(続葉有)

補充欄 (いずれかの欄の大きさが足りない場合に使用すること)

第 V 欄の続き

c. 請求の範囲 3-5、7-8 に記載された発明は、文献 1 及び新たに引用する文献 2-3 により進歩性を有さない。

文献 2 (第 608 頁) には、サイトカイン、特に TNF- α 及び IL-1 の増加が endotoxinemia に関係する SIRS を引き起こすことが知られていると記載されている。また、文献 3 には、SIRS (全身性炎症反応症候群) は局所で単球-マクロファージ系細胞から産生されたサイトカイン (主に TNF と IL-1) によって血管内皮細胞と好中球が活性化され、全身的な炎症反応が惹起されている状態であること (内容要旨参照)、SIRS の発生過程には感染、組織損傷、アノキシアなどの刺激による炎症性サイトカインの誘導が必ずあること (第 722 頁右欄第 1-3 行)、Non-septic SIRS は、局所における侵襲によって高サイトカイン血症が生じ、遠隔臓器の好中球、マクロファージ、血管内皮細胞が活性化 (proming) を受けた状態であること (第 723 頁右欄「3. Non-septic SIRS と septic SIRS」第 9-12 行) 等が記載されている。

してみれば、トキシシン投与後に産生される血清中の過剰な TNF 産生を抑制する文献 1 記載のビタミン B₂ 含有医薬を、endotoxinemia に関係する全身性炎症反応症候群、あるいは、局所侵襲に起因した炎症性サイトカインの誘導によって惹起される全身性炎症反応症候群、の予防又は治療剤に用いることは、当業者にとって容易である。

d. 請求の範囲 1-14 に記載された発明は、産業上の利用可能性を有する。